



① 日本国特許庁

公開特許公報

昭和46年9月2日

特許庁長官 井土 武久 殿

1. 発明の名称 **2-アミノアデノシン類の製造法**
2. 発明者 **大分県佐伯市宇野岡1178番地**
氏名 **菊川 善見 (他3名)**
3. 特許出願人 **東京都港区新橋一丁目1番1号**
氏名 **株式会社 興人**
(国籍) **代表者 西 山 隆 一**
4. 代理人 **〒186**
住所 **東京都国立市東四丁目22番26号**
氏名 **(〒515) 弁理士 小林 誠**
5. 添付書類の目録

(1) 明細書	1 通
(2) 図面	1 通
(3) 願書副本	1 通
(4) 委任状	1 通

⑪特開昭 48-48495

⑬公開日 昭48.(1973) 7. 9

⑰特願昭 46-73012

⑳出願日 昭46.(1971) 9. 21

審査請求 有 (全4頁)

庁内整理番号

⑤2日本分類

7252 44

16 E611.2



(1)

(2)

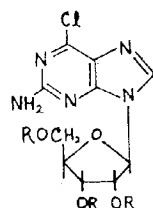
明 細 書

1. 発明の名称

2-アミノアデノシン類の製造法

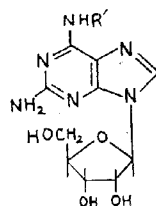
2. 特許請求の範囲

一般式



(但しRは水素又はアシル基を表わす。)

で示される6-クロロアデノシン類に、一般式 $\text{NH}_2\text{R}'$ (但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)よりなるアミノ化合物を反応させる事を特徴とする一般式



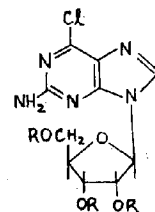
(但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)

で示される2-アミノアデノシン類の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は2-アミノアデノシン類の製造に関する。更に詳しくは抗ウイルス作用、抗白血病作用などの生理活性を有する 2-アミノ-6-置換アデノシンの簡単な製造法に関するものであつて、一般式〔1〕

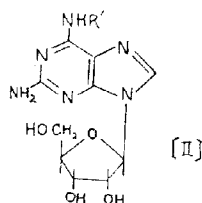
(但しRは水素又はアシル基を表わす。)



〔I〕

で示される 2'-β-D-トリアシル-6-クロロアデノシン、又は6-クロロアデノシンに一般式 $\text{NH}_2\text{R}'$ (但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)よりなるアミノ化合物を反応せしめることを特徴とする一般式〔II〕

(3)



(但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を被む。)

で示される2-アミノ-6-置換アデノシン類の製造法である。

従来、この種の化合物については数多くの製造法が知られている。即ち(a)2-6-ジアセトアミドブリンの金属塩をトリアセチルリボフラノシルタリドと反応せしめた後、脱アセチル化して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)とする方法(ダゴールら:ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ, 73巻1650ページ, 1951年:日特公 昭40-18818号), (b)2-6-ジアセトアミドブリンの金属塩とテトラアセチルリボースを沃素の存在下反応せしめ、2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)に導く方法(日特公 昭

特開 昭48-48495 (2) (4)

42-10518 11077 10520 11075号)(c)4-アミノ-5-シアノイミダゾールリボシドを閉環して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)を得る方法(日特公 昭42-10518号)

(d)2-アミノ-6-チオブリンリボシドを2-アミノ-6-ベンジル(メチル)チオブリンリボシドとし、ヒドロキシルアミン又はヒドラジオン又はメチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH), 2-アミノ-6-ヒドラジノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=NH₂)又は2-アミノ-6-メチルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=CH₃)とし(日特公 昭40-10979号, ジナー・ソラ:バイオケミストリー, 5巻, 8057ページ, 1966年), 更に前二者を接触還元して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H)に導く方法(日特公 昭40-10979号)。これらの方法の特徴及び欠点を列挙すると(a)及び(b)法は、2-6-ジアセトアミドブリン及び適当な処理をしたリボース

(5)

が必要であり、これらは原料的に乏しいものである。(c)法はリボ核酸の分解物として原料的に容易に入手できるグアノシンより4工程で得られる2-アミノ-6-ベンジル(メチル)チオブリンリボシドを用いて、2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH, 5工程, 全収率10%), 2-アミノ-6-ヒドラジノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=NH₂, 5工程, 全収率16%), 2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H, 6工程, 全収率5-10%)を製造し得る方法であるが、工程が多く操作が複雑でありかつ全収率も低い。いずれの方法も簡単とはいえず、多工程の複雑な操作を要している。

本発明者らは以上の事情に鑑み、鋭意研究の結果、リボ核酸の分解物として容易に入手出来るグアノシンを用いて目的物を得る簡単な方法を開発した。即ちグアノシンから2工程で得られる2,6-二トリアシル-6-クロログアノシン、又はこれから脱アシル化して得られる6-クロログ

(6)

アノシン(一般式(I)においてR=H, C₆H₅CO, CH₃CO)を用い、アンモニアを反応せしめて2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR'=H, グアノシンから3工程ないし4工程, 収率約60%), ヒドロキシルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH, グアノシンから4工程, 収率約50%), ヒドラジンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドラジノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=NH₂, グアノシンから4工程, 収率約50%), メチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-メチルアミノアデノシン(一般式(I)においてR'=CH₃, グアノシンから4工程, 70%)を得ることに成功した。

本発明における直接原料2,6-二トリアシル-6-クロログアノシン及び6-クロログアノシンはグアノシンから無水酢酸、又はベンゾイルタリドなどのアシル化剤との反応で得られたものをクロル化し(収率60%), 更には脱アシル化することによつて(収率80%)得られるが、ク

ホル化反応が簡単に好収率であるため原料の調製は容易である。

(実施例1)

2'-3'-5'-トリベンゾイル-6-クロログアノシン(一般式[I]において $R = C_6H_5CO$) 2.4gにアンモニア飽和無水メタノール 260mlを加えてとかし封管中100℃で5時間反応せしめる。反応液を減圧乾固し、収量2.0g(収率80%)で2-アミノアデノシン(一般式[II]において $R' = H$)を得た。

水から再結晶を行い純品を得た。

m.p. 248℃(分解点); ペーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.27(溶媒pH10, アンモニア水); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 258, 292mμ(pH1) 214, 256, 281mμ(pH7) 257, 281mμ(pH12)

元素分析 理論値 $C_{10}H_{14}O_4N_6$ として
C:42.55, H:5.00, N:29.78%

実測値

C:42.85, H:4.91, N:29.36%

物性は文献記載値とよく一致する。

(9)

258, 299mμ(pH13); ペーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.04(溶媒n-ブタノール:水, 8:16);

元素分析 $C_{10}H_{14}O_5N_6 \cdot H_2O$ として
理論値 C:37.97 H:5.10 N:26.57%
実測値 C:38.05 H:4.86 N:26.85%

(実施例5)

6-クロログアノシン(一般式[I]において $R = H$) 2.0gを40%ヒドラジン水溶液 2.5mlにとかし100℃で1時間反応し、析出する結晶を濾取すれば2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド(一般式[II]において $R' = NH_2$)を収量2.0g(収率100%)得る。

m.p. 214-216℃(分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収, 256, 292mμ(pH1) 261, 285mμ(pH7) 261, 285mμ(pH13)

元素分析 $C_{10}H_{15}O_4N_7 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として
理論値 C:39.21 H:5.27 N:32.01%
実測値 C:39.51, H:5.16, N:31.96%

(実施例6)

(実施例2)

2'-3'-5'-トリアセチル-6-クロログアノシン(一般式[I]において $R = CH_3CO$) 4.4gを実施例1と同様処理して2.1g(収率78%)の2-アミノアデノシンを得る。

(実施例3)

6-クロログアノシン(一般式[I]において $R = H$) 2.0gを実施例1と同様処理して2.6g(収率93%)の2-アミノアデノシンを得る。

(実施例4)

6-クロログアノシン(一般式[I]において $R = H$) 5.0gをヒドロキシルアミン 2.4gを含むエタノール溶液 500ml中で6時間還流する。反応の進行と共に結晶が析出する。析出する結晶を濾取して2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式[II]において $R' = OH$)を5.0g(収率100%)得る。エタノール-水から再結晶を行い純品を得る。

m.p. 228℃(分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 257, 296mμ(pH1) 282, 262(shoulder)mμ(pH7)

(10)

6-クロログアノシン(一般式[I]において $R = H$) 1.8gを80%メチルアミンエタノール溶液中、封管中100℃で5時間反応したのち減圧乾固する。

エタノールより結晶化を行い、収量1.6g(収率90%)で、2-アミノ-6-メチルアミノプリンリボシド(一般式[II]において $R' = CH_3$)を得る

m.p. 165℃(分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 256, 292mμ(pH1) 226, 263, 282mμ(pH7) 262, 282mμ(pH13); ペーパークロマトグラフィーの R_f 値 0.28(溶媒n-ブタノール:水 8:16);

元素分析値 $C_{16}H_{16}O_4N_6$ としての
理論値 C:44.68 H:5.45 N:28.89%
実測値 C:44.58 H:5.18 N:28.08%

代理人 弁理士 小林 誠

特開 昭48-48495 (4)

6 前記以外の発明者

住所 大分県佐伯市上灘区 77/9-1 番地

氏名 樋口 誠 行

住所 大分県佐伯市宇野岡 12036 番地

氏名 市野 元 信

住所 大分県佐伯市宇野岡 12077 番地

氏名 中村 徳 郎

手 続 補 正 書

昭和47年5月29日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 事件の表示

昭和46年特許願第73012号

2. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都港区新橋一丁目1番1号

氏名 株式会社 興 人

代表者 西 山 雄 一

4. 代 理 人

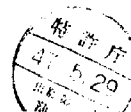
住所 東京都国立市東四丁目22番20号

氏名 (7315) 弁理士 小 林 誠

5. 補正命令の日付 自発補正

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容



2

(1) 第4頁下から8行目に「..... (H) とし..
....」とあるのを「..... CH₃」とし.....」
に訂正する。

(2) 第7頁下から2行目に「H: 4.91」とある
のを「H: 4.91」に訂正する。

(3) 第10頁下から4行目に「C₁₄H₁₆O₄N₆」と
あるのを「C₁₁H₁₆O₄N₆」に訂正する。

以上

Abstract for JP48048495

1/7/1 (Item 1 from file: 351) [Links](#)

Fulltext available through: [Order File History](#)

Derwent WPI

(c) 2009 Thomson Reuters. All rights reserved.

0000595215

WPI Acc no: 1973-59074U/197340

2-aminoadenosines

Patent Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)

Patent Family (1 patents, 1 & countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 48048495	A	000000000	JP 197173012	A	19710921	197340	B

Alerting Abstract JP A

The title cpds (I): were prepd. by treating 6-chloroguanosines with amines. In an example, 24g 2', 3', 5'-tribenzoyl-6-chloroguanosine in 260 ml MeOH satd. with NH₃ was heated 5 hr. at 100 degrees in a sealed tube to give 80% (I) (R = H). Similarly prepd. were the following (I) (R and % yield given): OH, 100; Me 90.

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B03

Original Publication Data by Authority

Japan

Publication No. JP 48048495 A (Update 197340 B)

Publication Date: 00000000

Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)

Language: JA

Application: JP 197173012 A 19710921